



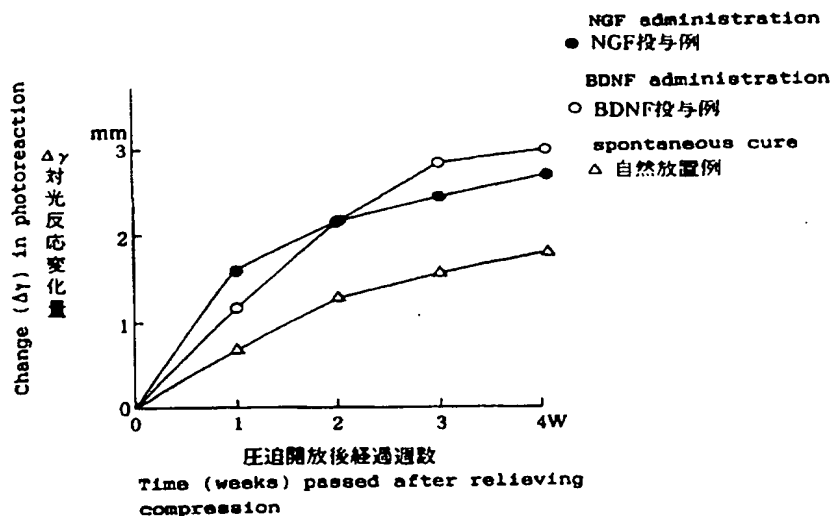
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 38/27, 38/18, 38/17, G02C 7/04, A61K 9/06, 9/08, 9/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/10785</p> <p>(43) 国際公開日 1998年3月19日(19.03.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03241</p> <p>(22) 国際出願日 1997年9月12日(12.09.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/243179 1996年9月13日(13.09.96) JP</p> <p>(71) 出願人：および (72) 発明者 岡本新生郎(OKAMOTO, Shinseiro)[JP/JP] 〒152 東京都目黒区大岡山1-31-19 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 津国 肇(TSUKUNI, Hajime) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TSビル Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54) Title: OPTHALMIC COMPOSITIONS OF NEUROTROPHIC FACTORS, REMEDIES FOR OPTIC NERVE FUNCTION DISORDERS AND METHOD FOR TREATING OPTIC NERVE FUNCTION DISORDERS

(54) 発明の名称 神経栄養因子の眼科用組成物、視神経機能障害治療薬および視神経機能障害治療方法



(57) Abstract

Remedies for optic nerve function disorders, in particular, glaucoma characterized by containing neurotrophic factors, more particularly, nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factor (CNTF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4/5 (NT-4/5), neurotrophin-6 (NT-6), glia cell-derived neurotrophic factor (GDNF), axogenesis factor (AF-1) and glia growth factor (GGF2); and contact lenses containing these remedies.

(57) 要約

神経栄養因子、具体的には神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、毛様体神経栄養因子 (CNTF)、ニューロトロフィン-3 (NT-3)、ニューロトロフィン-4/5 (NT-4/5)、ニューロトロフィン-6 (NT-6)、グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF)、axogenesis factor (AF-1) およびグリア成長因子 (GGF2) を含有することを特徴とする視神経機能障害治療薬、特に緑内障の治療薬として使用できる。

また、その治療薬を配合したコンタクトレンズも提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロバキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドバ共和国	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SD	スーダン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン				

## 明 細 書

## 神経栄養因子の眼科用組成物、視神経機能障害治療薬および視神経機能障害治療方法

5

## 技術分野

本発明は、神経栄養因子を含有する眼科用組成物、視神経機能障害治療薬、これを配合してなるコンタクトレンズおよび視神経機能障害の治療方法に関し、更に詳しくは、特に緑内障の治療に有効な眼科用組成物、治療薬および治療方法に関する。

10

## 背景技術

今日、40歳以上の国民の30～40人に一人の割合で緑内障が発症すると言われている。この緑内障は、年々増加傾向にあり、高齢化社会の由々しき問題となりつつあるので、今までにない緑内障の治療方法の確立は、重要な意味があり、また、この緑内障に対する有効な治療薬が望まれている。

15

緑内障は、眼内圧が上昇するために視神経が眼球の出入口である視神経乳頭で圧迫され、この結果、機能障害を起こすために発生する視神経機能障害である。眼内圧上昇が視神経のアポトーシスのトリガーになり、視神経機能障害を起こすことも考えられる。

20

今までの緑内障治療は、 $\beta$ -ブロッカーの点眼や眼圧降下剤の内服で眼圧を下げるのみであった。しかしながら、眼圧を下げてでも視力低下や視野狭窄は進行し続け、ビタミンB<sub>12</sub>や血流改善剤を投与しても防ぐことができないことがあった。

したがって、眼圧を下げるだけでは不十分であり、視神経機能障害治療のために、視神経自体の機能維持、改善・成長・再生を司る薬剤が必要である。また、視神経

25

のアポトーシスを予防する薬剤が必要である。

上記課題を解決するために本発明者は、神経栄養因子を含有する眼科用組成物、視神経機能障害治療薬、これを配合してなるコンタクトレンズおよびそれらを用いる視神経機能障害治療方法を見出し、本発明を完成させた。

本発明は、アポトーシスを防止し、視神経に直接機能することにより、視神経機能障害、特に緑内障の治療に有用な眼科用組成物を提供することを目的とする。本発明は、さらに、副作用が少ない視神経機能障害、特に緑内障の治療に有用な眼科用組成物を提供することを目的とする。

本発明は、また、患者および医師に過大な負担をかけることなく簡便な投与方法で視神経機能障害が治療可能な眼科用組成物を提供することを目的とする。さらに、これを配合してなるコンタクトレンズを提供することを目的とする。加えて、これら眼科用組成物を投与する視神経機能障害の治療方法を提供することを目的とする。

#### 発明の開示

15 本発明は、神経栄養因子を含有することを特徴とする眼科用組成物に関する。

また、本発明は、神経栄養因子を含有することを特徴とする視神経機能障害治療薬に関する。

本発明は、さらに、有効量の神経栄養因子を投与することを特徴とする視神経機能障害治療方法に関する。

20

#### 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の試験例にかかる対光反応変化量と圧迫解放後経過週数との関係を示す図である。

第2図は、本発明の試験例にかかる視神経を障害した家兎眼に対する神経栄養因

子の治療効果を示す図である。

第3図(a)および(b)は、試験例3におけるBDNF投与前後における視野の改善効果を示す図である。

第4図(a)および(b)は、試験例4におけるBDNF投与前後における視野  
5 の改善効果を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の眼科用組成物は、眼科用注射剤（結膜下注射用剤、眼球注射用剤、眼球内注射用剤）、眼科用外用剤（点眼用剤、眼軟膏用剤）、内服用剤、静脈注射用剤、  
10 筋肉注射用剤、皮下注射用剤のいずれの剤形でもよいが、特に、副作用軽減、投与の簡便性、効率的な患部への薬剤の移行性等を考慮すると、眼への局所投与用の剤形が好ましく、とりわけ、点眼用剤および眼軟膏用剤が好ましい。

本発明における神経栄養因子は、神経の分化・保護・再生作用を有する因子であれば特に限定されない。これら神経栄養因子は、一種又は二種以上混合して用いてもよい。このような神経栄養因子としては、例えば、NGF（神経成長因子）、BDNF（脳由来神経栄養因子）、CNTF（毛様体神経栄養因子）、NT-3（ニューロトロフィン-3）、NT-4/5（ニューロトロフィン-4/5）、NT-6（ニューロトロフィン-6）、GDNF（グリア細胞由来神経栄養因子）、AF-1（axogenesis factor）、GGF2（グリア成長因子）およびそれらの誘導  
15 体が好ましく、さらに、NGFおよびBDNFが好ましく、特にBDNFが好ましい。ここで、上記NGFは、イタリアのレヴィモンタルチーニらにより発見された、最初の神経栄養因子である。  
20

上記の神経栄養因子は、神経細胞の維持増殖、分化を行うタンパク質の総称であり、NGFやBDNFはこれらの1つである。

また、点眼剤又はコンタクトレンズ吸収投与剤として用いる場合には、眼内液や、房水組成に近く調整するために、例えば、等張化剤、緩衝剤等の薬学的に許容される種々の添加物を必要に応じて添加することが出来る。

- この添加物としては、具体的にはブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カリウム、  
5 塩化カルシウム、硫酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、グルタチオン等を添加することができるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 本発明における視神経機能障害としては、たとえば、視束管骨折あるいは眼窩内腫瘍や動静脈瘤による視神経圧迫による視神経機能障害；頭蓋内疾患；脳腫瘍；下垂体腫瘍や出血・血行障害・梗塞による視神経機能障害および緑内障性視神経  
10 疾患などが挙げられる。

- 本発明に適用される緑内障としては、低眼圧緑内障（正常眼圧緑内障；特にこの場合、視神経自体の機能障害といえる。また、アポトーシスも考えられる。）および高眼圧緑内障（開放隅角緑内障あるいは狭隅角緑内障（急性炎性緑内障）、先天性緑内障、続発的緑内障）等を挙げることができるが、本発明はこれらに限  
15 定されるものではなく、その他あらゆる種類の視神経機能障害、特に緑内障において効果を奏する。

本発明の眼科用組成物には、当該分野で知られた添加剤および基剤が適宜使用される。

点眼剤および眼軟膏として調製する場合について以下に説明する。

- 20 神経栄養因子の使用量は特に限定されないが、調製薬剤中に 0.0001～0.5% (W/V) (または  $10^{-3} \sim 2 \times 10^5 \mu\text{g/l}$ ) 程度用いればよく、とりわけ、0.0004～0.04% (または  $10^{-1} \sim 1 \times 10^3 \mu\text{g/l}$ ) 程度の使用が好ましい。また、等張化剤、基剤、pH 調整剤、粘稠剤、懸濁化剤、乳化剤、保存剤および薬学的に許容されるものを必要に応じて添加することができる。

本発明における点眼剤としては、水性点眼剤、非水性点眼剤、懸濁性点眼剤および乳濁性点眼剤のいずれでもよく、この場合、一般に点眼剤は、大別して水性溶剤を用いる場合と非水性溶剤を用いる場合がある。

本発明で使用される水性溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水等の溶  
5 剤、及び BSS プラス（アルコン社製、商品名）等の各種電解質イオン、緩衝剤、  
等張化剤、グルタチオン、グルコース等の各種点眼剤に必要な成分を含む溶剤または  
ビタミン B 1 2 を含む溶剤を、また、非水性溶剤としては、例えば、綿実油、ダ  
イズ油、胡麻油、落花生油、ヒマシ油、オリーブ油、ツバキ油、ナタネ油およびト  
ウモロコシ油などの植物油並びに流動パラフィン等が挙げられる。

10 また、上記等張化剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されない  
が、特に、塩化ナトリウム、ホウ酸、硝酸カリウム、D-マンニトール、ブドウ糖  
等が好ましく、その使用量は、浸透圧比で 0.6~2.0 であればよい。

上記 pH 調整剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、  
特にホウ酸、無水亜硫酸ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、クエン酸ナトリウ  
15 ム、酢酸、酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ砂および緩  
衝液（例えば、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液等）等が好ましく、その使用量は、  
眼科用組成物の pH が 3.0~8.0 に調整できる量であればよい。

上記粘稠剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、  
メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ  
20 ルロース、ポリビニルアルコール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ポリビニルピ  
ロリドン等が好ましく、その使用量は、点眼瓶から滴下する稠度であればよいが、  
たとえば、0.001%~10%（W/V）であればよい。

上記懸濁化剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特  
に、ポリソルベート 80（商品名）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキ

シ硬化ヒマシ油およびカルボキシメチルセルロース等が好ましく、その使用量は、0.001%～10% (W/V) であればよい。

上記乳化剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、卵黄レシチン、ポリソルベート 80 等が好ましく、その使用量は、0.001%～10%

5 (W/V) であればよい。

上記保存剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、フェニルエチルアルコールおよびパラオキシ安息香酸エステル等が好ましく、その使用量は、0.001%～10% (W/V) であればよい。

10 また、本発明における眼軟膏で使用される上記 pH 調整剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、ホウ酸、無水亜硫酸ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ホウ砂、緩衝液（例えば、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液等）等が好ましく、その使用量は、眼科用組成物の pH が 3.0～8.0 に調整で  
15 きる量であればよい。

基剤としては、当該分野で使用されるものであれば限定されないが、特に、ワセリン、ゲル化炭化水素、ポリエチレングリコール、精製ラノリン等が好ましい。

本発明の眼科用組成物を投与する場合、投与量および投与回数は用いる剤形および患者の症状等に応じて適宜増減されるが、点眼剤又は眼軟膏を投与する場合、神  
20 経栄養因子を調製薬剤中に 0.0001～0.5% (W/V) 程度含む薬剤を 1 日 1 回～数回、眼に滴下投与又は塗布投与すればよい。

また、本発明の視神経疾患治療薬をコンタクトレンズの組成物に配合又は吸収することにより、コンタクトレンズをしたまま、視神経疾患の治療・予防を行うことができる。



## 実施例

次に本発明の効果について説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

### 製剤例 1

- 5      B S S プラス（アルコン社製、商品名）250ml に NGF(Pepro Tech EC 社製）を 10  $\mu$  g 溶解させて、点眼液を得た。

### 製剤例 2

B S S プラス（アルコン社製、商品名）250ml に BDNF(Pepro Tech EC 社製）を 10  $\mu$  g 溶解させて、点眼液を得た。

10    製剤例 3

B S S プラス（アルコン社製、商品名）250ml に NGF(Pepro Tech EC 社製）を 5  $\mu$  g 溶解させて、点眼液を得た。

### 製剤例 4

- 15    B S S プラス（アルコン社製、商品名）250ml に BDNF(Pepro Tech EC 社製）を 5  $\mu$  g 溶解させて、点眼液を得た。

### 製剤例 5

B S S プラス(アルコン社製、商品名)250ml に NT-3 (Research Biochemical International 社製）を 5  $\mu$  g 溶解させて、点眼液を得た。

### 製剤例 6

- 20    B S S プラス(アルコン社製、商品名)250ml に NT-4 (Research Biochemical International 社製）を 5  $\mu$  g 溶解させて、点眼液を得た。

### 製剤例 7

B S S プラス（アルコン社製、商品名）250 ml に CNTF (R&D Systems 社製）を 5  $\mu$  g 溶解させて、点眼液を得た。

## 製剤例 8

滅菌精製水 100ml に BDNF 0.001g、塩化ナトリウム 0.9g および塩化ベンゼトニウム 0.003g を溶解させた。ついで得られた溶液をメンブランフィルターにて濾過滅菌し、点眼液を得た。

## 5 製剤例 9

BDNF 0.001g を滅菌精製水 10ml に溶解させ、メンブランフィルターにて濾過滅菌した後、凍結乾燥して粉末を得た。ついで得られた粉末にプラスチベース 100g、クロロブタノール 0.01g を加え、乳鉢にて混和し、眼軟膏を得た。

## 10 試験例 1

緑内障は、眼圧上昇により視神経が眼の出入口である視神経乳頭で圧迫され、その結果、機能障害を起こすために発生すると考えられている。また、瞳孔の対光反応の経路は、目→視神経（求心路）→中枢→副交感神経（遠心路）→虹彩となっており、緑内障による視神経の障害は、求心路障害となり、対光反応の低下としてあらわれる。従って、本試験では、眼圧を上昇させ、視神経機能障害を起こさせ、刺激光に対する瞳孔の対光反応を減弱させた有色家兎を用いて、瞳孔の対光反応を計測することによって、本発明の眼科用組成物の治療効果を確認した。

眼圧を上昇させるためにリング状の強角膜輪部吸引装置を作成し、このリング状の吸引器を隅角外側の強角膜部に当て吸引し、隅角の閉塞を惹起して眼圧を上昇させる。（これは眼科領域において眼底血圧計等に用いられる周知の方法である。）  
20 該装置で使用した吸引ポンプとしては、ニデック社製の「EC5000 Aspiration Unit(商品名)」を用いて、70cmHg の陰圧で隅角外部を吸引して、眼圧を 60mmHg に上昇させた。

対光反応測定用の刺激光源には、Neitz Brite Scope を用いた。

眼前に+14Dの凸レンズを7cmの距離に置き、一度集光し拡散させた光で眼内を照らし、オープンループ(open loop)にして眼底の広い範囲を一様に照射した。

- 5      本試験では、家兎の目のやや下方から光を照射して最大値(max.)の対光反応を測定した。記録は、ポラロイド社製の「macropolaphy auto 6 (商品名)」を用いて行った。

上記眼圧上昇装置、光刺激装置および瞳孔径計測法を用いて、眼圧上昇による視神経機能障害を判定し、本発明の眼科用組成物の治療効果の判定を行った。

- 10      具体的には、1日に2回、午前と午後、家兎の餌の飲食時に1時間ずつ吸引を休止する以外は、9時間吸引を行った。刺激光に対する対光反応の減弱は、1週間および2週間吸引では殆ど認められなかったが、3週目から認められはじめた。1ヶ月吸引で吸引を中止し、対光反応変化の経過を1ヶ月間、1週間毎に観察した。吸引解放後、本発明の眼科用組成物(製剤例1および4)を1日4回、1滴から数滴
- 15      を点眼投与した[投与された薬液は、角膜から吸収され、前房水中に移行し、その一部はクロケット管から視神経乳頭に至り、神経繊維において効力を発揮し、一部は硝子体中に拡散し、視神経に至る。また、その一部は前房水の unconventional route (Bill, Aらの各種トレーサーを用いた一連の研究から前房水は、隅角から排泄される通常の conventional route 以外に虹彩、毛様体を通して choroid-suprachoroidal space に至る眼内循環路が確認されている。)を通り、視神経
- 20      に至り効力を発揮する。なお、この眼内循環路は、Colo(exp. eye. Res. 23:57-585)らにより、兎にも存在することが確認されている。ここに述べた以外のルートも考えられる]。治療効果(回復度)は、吸引開放直後の対光反応を測定し、この時の瞳孔径を基準値として時間経過と共に回復した対光反応を示す瞳孔径の値

を基準値から引き、対光反応変化量を $\Delta\gamma$ として求めた。

この結果を第1図に示す。

第1図から明らかなように、自然放置しておいても対光反応性は、少しずつ回復するが、本発明の眼科用組成物を投与した場合、顕著な回復効果が認められた。

- 5      本発明の眼科用組成物による治療効果は、1週間で現れ、時間経過と共に視神経機能が次第に回復していることが理解できる。また、BDNFの効果が強いことが確認された。

#### 試験例2

- 10      眼圧の上昇により視神経機能障害を起こして視覚誘発電位（VEP）が減弱した家兎眼について、本発明の眼科用組成物の治療効果を確認した。

リング状の強角膜吸引装置を作成して有色家兎および白色家兎の左眼に装着し、エアープンプ non-noise S 500（商品名、日本動物薬品製）にて眼圧が60mmHgまで上昇するように角膜周辺部から強膜をリング状に吸引した。眼圧の上昇は、簡

- 15      易型シェッツ眼圧計（カイロン社製）で確認した。

吸引は、1日に8時間行い、給餌、給水のため途中1時間休止した。

家兎は、サクションリングによる吸引終了後および翌日の朝にVEPの測定を行い、減弱した電位が翌朝に回復しなくなった時点で本発明の眼科用組成物の点眼を開始した。

- 20      VEPの測定は、Neuropack 2 誘発電位検査装置 MEB-7102（商品名、日本光電社製）を使用し、以下の方法（2チャンネルのフラッシュVEP法）で行った。

導出電極（－）を家兎後頭部左側（チャンネル1、右眼刺激電位）および後頭部右側（チャンネル2、左眼刺激電位）皮下に穿刺固定し、基準電極（＋）を耳に固定（左右連結）、さらに接地電極を前額部に固定した。次に、家兎を暗順応させ、

以下の測定条件で測定を行った。

・増幅記録感度 チャンネル1 20  $\mu$  V/div

チャンネル2 20  $\mu$  V/div

高域フィルタ 100Hz

5 低域フィルタ 1Hz

・解析時間 200msec

・加算平均回数 200 回

・フラッシュ刺激 刺激頻度 1Hz

発光量 0.6J

10 距離 20~30cm

光刺激後、30 msec までに現れるピーク部の電位を計測し、正常時（吸引開始前）を100%として、VEPの減弱または回復を%で表した。

VEPは網膜光受容体に光刺激を与えた時に大脳皮質視覚野に生じる反応であり、網膜で発生した興奮は視神経から視索のニューロンを経由し外側膝状体で別のニューロンに伝達され、大脳皮質視覚野に至る。ヒトでは視神経交叉により片眼からの刺激が左右の脳に伝達されるが、家兎の視神経は完全に交叉しているため左眼網膜の興奮はすべて右脳視覚野へ伝達される。

家兎におけるVEPは、光刺激から比較的早い潜時（30 msec）までに、網膜、視索、外側膝状体、および視覚皮質のピークとして得られることが知られている（K.Koshino, et al., Neuroscience 14:23-27, 1988）。

VEPの減弱した家兎について、製剤例3-7の神経栄養因子点眼液および対照の基剤点眼液（BSSプラス、商品名）を、左眼に1日6回、各1滴を21日間継続して点眼した。

VEPの測定は、神経栄養因子による治療開始後、毎日1～2回行った。

結果を第2図に示す。

- 5 神経栄養因子を21日間点眼した家兎眼にいずれもVEPの経時的な回復が見られた。対照の基剤のみを点眼した家兎眼にもVEPの回復が見られたが、ごく軽度であった。

本発明の眼科用組成物の治療効果により家兎眼の視神経機能は回復し、特にBDNFとNT-4の効果は顕著であった。

### 試験例3

- 10 低眼圧緑内障の患者（治療前の視力および眼圧は正常）に対し、BDNF投与による治療効果試験を行った。

治療前のDicon 静的視野計により調べた患者の視野を第3図（a）に示す。眼底検査で視神経乳頭の陥没が顕著に認められた。また、視野検査で、視感度の低下と暗点が見られた。

- 15 この患者に対し、製剤例4で調製したBDNF（20  $\mu$ g/l）を1日4回の割合で点眼を行ったところ、1週間で視野の改善効果が表われ始めた。3週間後には、第3図（b）に示すように、視感度の低下は改善され、暗点も消失し、BDNFの優れた効果が確認された。

### 20 試験例4

狭隅角緑内障（急性炎性緑内障発作）患者に対し、BDNF投与による治療効果試験を行った。

治療前のゴールドマン動的視野計により調べた患者の視野を第4図（a）に示す。図から明らかなように、視野欠損が明らかに認められた。

この患者に対し、製剤例 4 で調製した BDNF (20  $\mu$ g/l) を 1 日 4 回の割合で点眼を行ったところ、約 1 ヶ月で視野欠損は全く消失し、第 4 図 (b) に示すように、視野は正常に戻った。これにより、BDNF の優れた効果が確認された。

#### 5 試験例 5

低眼圧緑内障の患者に対し、NT-4 / 5 投与による治療効果試験を行った。

治療前の患者の視野をゴールドマン動的視野計により調べたところ、視野狭窄が認められた。

この患者に対し、NT-4 / 5 (20  $\mu$ g/l) を 1 日 4 回の割合で点眼を行ったところ、2 週間で視野の改善効果が表われ始め、約 7 週間後には、ゴールドマン動的視野計により、視野はほぼ正常範囲にまで拡大したことが確認された。

#### 試験例 6

狭隅角緑内障患者に対し、NT-3 投与による治療効果試験を行った。

治療前の患者の視野を、ゴールドマン動的視野計により調べたところ、視野狭窄が認められ、静的視野計 (octopus 1-2-3, 商品名) で調べたところ、両眼において視感度の低下および視野の狭窄が認められた。

この患者に対し、製剤例 5 で調製した NT-3 (20  $\mu$ g/l) を 1 日 4 回の割合で点眼を行ったところ、2 週間目に効果が表われ、視野が拡大した。また、約 2 ヶ月後には、ほぼ正常領域になるまで回復した。動的視野において、右眼は正常となり、左眼でも改善され、静的視野は右眼は正常、左眼は改善され、視力も改善された。これにより、NT-3 の優れた効果が確認された。

#### 試験例 7

開放隅角緑内障患者に対し、NGF投与による治療効果試験を行った。

治療前の患者の視野を、ゴールドマン動的視野計により調べたところ、視野の狭窄が認められ、右眼は下半分に40°くらいを残すのみであった。

この患者に対し、製剤例1で調製したNGF(40 μg/l)を1日4回の割合で  
5 点眼を行ったところ、1週間目に効果が表われ、周辺部から視野が改善された。また、約1ヶ月後には、視野はかなり広くなり、約6ヶ月後には、かなり広く視野が改善された。これにより、NGFの効果が確認された。

#### 産業上の利用可能性

10 神経栄養因子は、特異的に神経栄養因子レセプターに結合し、視神経に直接機能することにより効果を発揮するので、この結果、副作用がほとんどなく、眼球に直接投与することもでき、また全身投与もできるという利点を有する。

本発明の眼科用組成物は、アポトーシスを防止し、視神経機能障害、特に緑内障の治療に有用なものであり、副作用が少ないという利点を有する。また、本発明の  
15 眼科用組成物は、患者および医師に過大な負担をかけることなく簡便な投与方法で視神経機能障害が治療可能なものである。さらに、本発明の組成物を配合してなるコンタクトレンズは、同様に視神経機能障害の治療が可能なものである。さらにまた、本発明においては、これら眼科用組成物を投与する視神経機能障害の治療方法が提供される。



## 請求の範囲

1. 神経栄養因子を含有することを特徴とする眼科用組成物。
- 5 2. 神経栄養因子が神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、毛様体神経栄養因子 (CNTF)、ニューロトロフィン-3 (NT-3)、ニューロトロフィン-4/5 (NT-4/5)、ニューロトロフィン-6 (NT-6)、グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF)、axogenesis factor (AF-1) およびグリア成長因子 (GGF2) から選ばれる一種又は二種以上である請求の範囲第1項記載の眼科用組成物。
- 10 3. 神経栄養因子がNGF、BDNF、CNTF、NT-3、NT-4/5 およびNT-6 から選ばれる一種又は二種以上である請求の範囲第2項記載の眼科用組成物。
- 15 4. 神経栄養因子がBDNFである請求の範囲第3項記載の眼科用組成物。
5. 眼科用外用剤である請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の眼科用組成物。
- 20 6. 眼科用外用剤が点眼剤又は眼軟膏である請求の範囲第5項記載の眼科用組成物。
7. 等張化剤を含有する請求の範囲第6項記載の眼科用組成物。
8. 等張化剤の濃度が浸透圧比で0.6～2.0である請求の範囲第7項記載の眼科用組成物。
- 25

9. 粘稠剤を含有する請求の範囲第6～8項のいずれかに記載の眼科用組成物。

10. 粘稠剤の濃度が0.001%～10% (W/V) である請求の範囲第9項記載の眼科用組成物。

5

11. 懸濁化剤を含有する請求の範囲第6～8および10項のいずれかに記載の眼科用組成物。

12. 懸濁化剤の濃度が0.001%～10% (W/V) である請求の範囲第11項記載の眼科用組成物。

10

13. 乳化剤を含有する請求の範囲第6～8, 10および12項のいずれかに記載の眼科用組成物。

14. 乳化剤の濃度が0.001%～10% (W/V) である請求の範囲第13項記載の眼科用組成物。

15

15. 保存剤を含有する請求の範囲第6～8, 10, 12および14項のいずれかに記載の眼科用組成物。

20

16. 保存剤の濃度が0.0001%～10% (W/V) である請求の範囲第15項記載の眼科用組成物。

17. pH調整剤を含有する請求の範囲第6～8, 10, 12, 14および16項

25 のいずれかに記載の眼科用組成物。

18. pH 3.0~8.0 に保つに必要な pH 調整剤を含有する請求の範囲第 17 項記載の眼科用組成物。

19. 神経栄養因子の濃度が、0.0001~0.5% (W/V) である請求の範囲第 1  
5 ~4, 6~8, 10, 12, 14, 16 および 18 項のいずれかに記載の眼科用組成物

20. 神経栄養因子の濃度が、 $10^{-3} \sim 2 \times 10^5 \mu\text{g/l}$  である請求の範囲第 1  
10 ~4, 6~8, 10, 12, 14, 16 および 18 項のいずれかに記載の眼科用組成物

21. コンタクトレンズに配合されていることを特徴とする請求の範囲第 19 項または第 20 項に記載の眼科用組成物。

15 22. 神経栄養因子を含有することを特徴とする視神経機能障害治療薬。

23. 視神経機能障害が緑内障である請求の範囲第 22 項記載の治療薬。

24. 神経栄養因子が神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、  
20 毛様体神経栄養因子 (CNTF)、ニューロトロフィン-3 (NT-3)、ニューロトロフィン-4/5 (NT-4/5)、ニューロトロフィン-6 (NT-6)、グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF)、axogenesis factor (AF-1) およびグリア成長因子 (GGF2) から選ばれる一種又は二種以上である請求の範囲第 23 項記載の治療薬。

25

25. 神経栄養因子が NGF、BDNF、CNTF、NT-3、NT-4/5 およ

びNT-6から選ばれる一種又は二種以上である請求の範囲第24項記載の治療薬。

26. 神経栄養因子がBDNFである請求の範囲第25項記載の治療薬。

5

27. 治療薬が眼科用外用剤である請求の範囲第23～26項のいずれかに記載の治療薬。

28. 眼科用外用剤薬が、点眼用薬剤又は眼軟膏である請求の範囲第27項に記載

10

の治療薬。

29. 治療薬が、コンタクトレンズに配合されていることを特徴とする請求の範囲第23～26および28項のいずれかに記載の緑内障治療薬。

15

30. 有効量の神経栄養因子を投与することを特徴とする視神経機能障害治療方法。

31. 視神経機能障害が緑内障である請求の範囲第30項記載の治療方法。

32. 神経栄養因子が神経成長因子(NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、

20

毛様体神経栄養因子(CNTF)、ニューロトロフィン-3(NT-3)、ニューロトロフィン-4/5(NT-4/5)、ニューロトロフィン-6(NT-6)、グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)、axogenesis factor(AF-1)およびグリア成長因子(GGF2)から選ばれる一種又は二種以上である請求の範囲第30項記載の治療方法。

25

33. 神経栄養因子がNGF、BDNF、CNTF、NT-3、NT-4/5およ

び N T - 6 から選ばれる一種又は二種以上である請求の範囲第 3 2 項記載の治療方法。

3 4 . 神経栄養因子が B D N F である請求の範囲第 3 3 項記載の治療方法。

5

3 5 . 眼科用外用剤の形態で使用する請求の範囲第 3 0 ~ 3 4 項のいずれかに記載の治療方法。

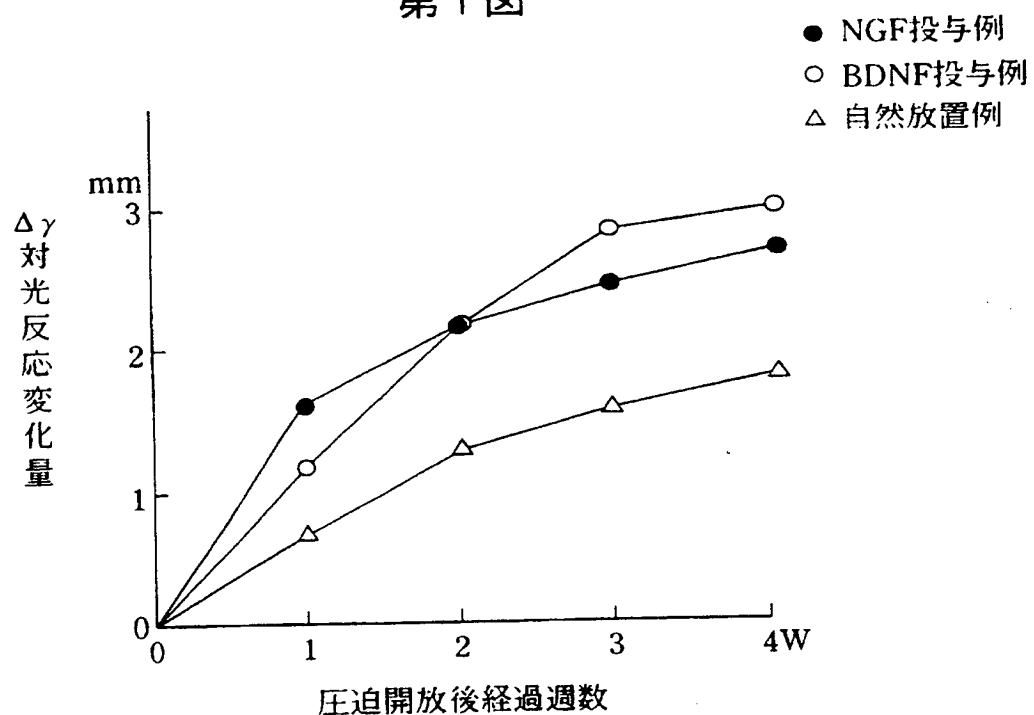
3 6 . 点眼用薬剤又は眼軟膏の形態で使用する請求の範囲第 3 5 項記載の治療方法。

10

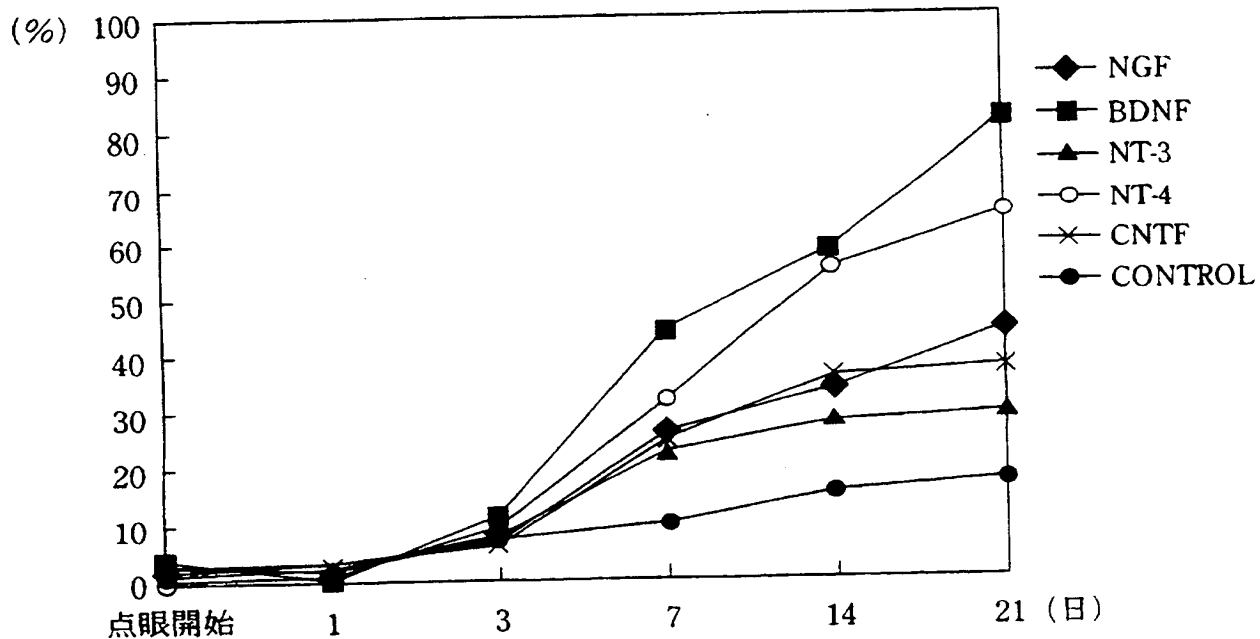
3 7 . 薬剤が配合されているコンタクトレンズを使用することを特徴とする請求の範囲第 3 0 ~ 3 4 および 3 6 項のいずれかに記載の治療方法。

1 / 3

第1図

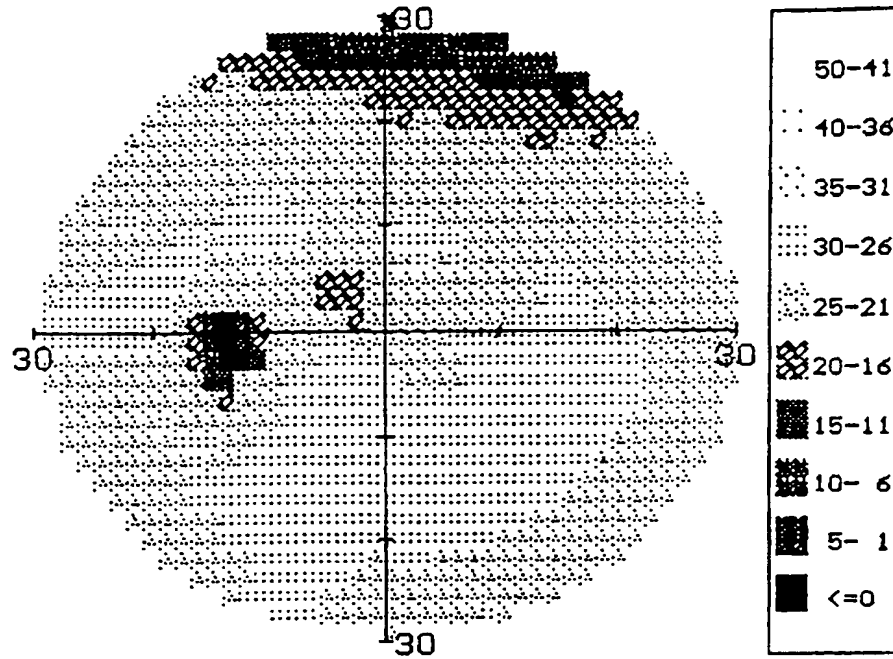


第2図

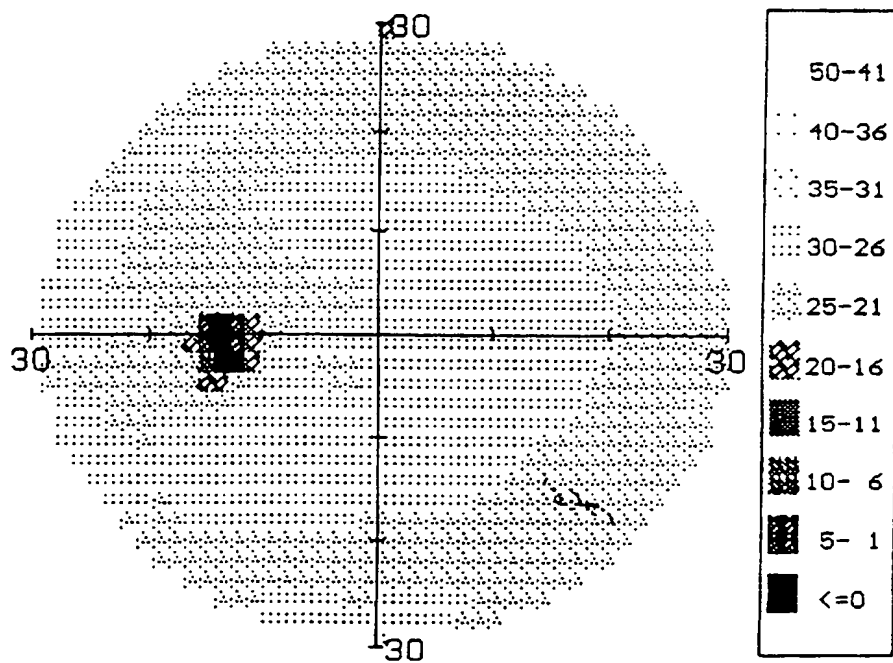


2 / 3

第3図 (a)

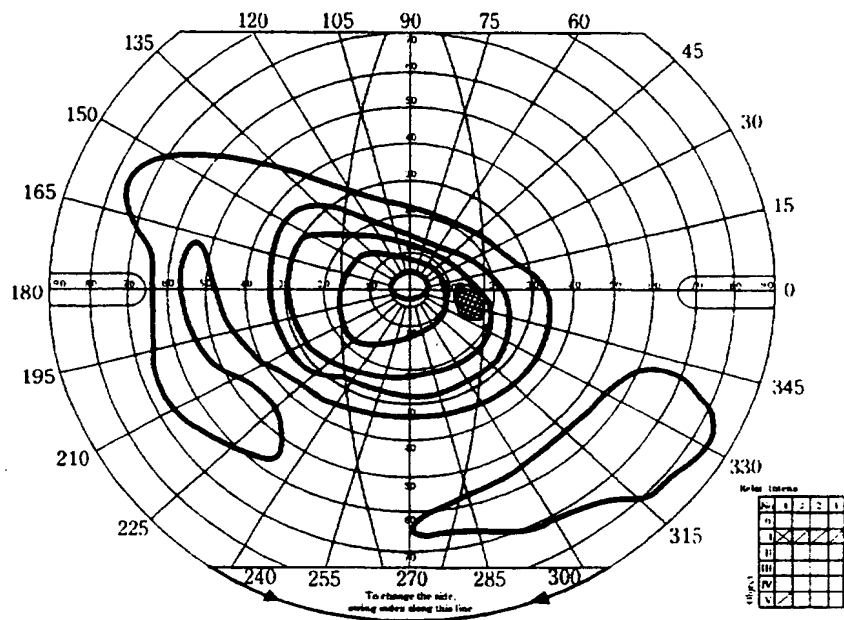


第3図 (b)



3 / 3

第 4 図 ( a )





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03241

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K38/27, 38/18, 38/17, G02C7/04, A61K9/06, 9/08, 9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K38/00-38/58, A61K9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 7-507053, A (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), August 3, 1995 (03. 08. 95), Particularly claim; page 6, upper left column to upper right column & WO, 93/15608, A & EP, 671879, A & US, 5667968, A	1 - 20 21 - 29
X Y	JP, 7-506005, A (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), July 6, 1995 (06. 07. 95), Particularly page 6, lower left column to lower right column; page 4, lower left column to lower right column & WO, 94/9134, A & US, 5349056, A & EP, 666912, A	1-3, 5-20 4, 21-29
X Y	JP, 7-509600, A (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), October 26, 1995 (26. 10. 95), Particularly claim & WO, 93/25684, A & EP, 644937, A & AU, 9345359, A	1 - 4 5 - 29

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 19, 1997 (19. 11. 97)

Date of mailing of the international search report

December 2, 1997 (02. 12. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03241

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Development, Vol. 122, No. 5 (March, 1996) P. 1427-1438	1, 2, 22 3-21, 23-29
X Y	WO, 96/6859, A (Children's Medical Center Corporation, USA), March 7, 1996 (07. 03. 96), Particularly pages 29 to 31 & EP, 777686, A & AU, 9535393, A	1, 2, 22 3-21, 23-29
X Y	WO, 95/26363, A (MAX-PLANCK-GESELLSHAFT zur Foerderung der Wissenschaften), October 5, 1995 (05. 10. 95) & EP, 753013, A	1-3, 22 4-21, 23-29
Y	JP, 62-103028, A (Bausch & Lomb Inc.), May 13, 1987 (13. 05. 87), Claim 24 & EP, 219207, A & CA, 1295941, A	21, 29
Y	JP, 4-364855, A (Ioptex Research Inc.), December 17, 1992 (17. 12. 92) & EP, 443809, A & CA, 2036606, A	21, 29
Y	JP, 7-500267, A (Advanced Corneal Systems Inc.), January 12, 1995 (12. 01. 95), Particularly claim & WO, 93/7840, A & US, 5270051, A & EP, 608341, A	21, 29
P	WO, 97/19695, A (Amgen Inc.), June 5, 1997 (05. 06. 97) & US, 5641749, A & AU, 9711631, A	1-2, 5-20, 22-28
P	WO, 97/19694, A (Amgen Inc.), June 5, 1997 (05. 06. 97), Particularly pages 6, 7 & US, 5641750, A & AU, 9710592, A	1-3, 4-20, 22
P	WO, 97/34586, A (Cytotherapeutics Inc.), September 25, 1997 (25. 09. 97) (Family: none)	1, 2, 21, 29
Y	JP, 57-203440, A (Nippon Contact Lens Inc.), December 13, 1982 (13. 12. 82) (Family: none)	21, 29
X Y	Drug Development Research, Vol. 22 (1991) P. 1-23	1-3, 23-28 4-22, 29

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03241

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 30 - 37  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 30 to 37 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/03241

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> A61K38/27, 38/18, 38/17, G02C7/04, A61K9/06, 9/08, 9/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> A61K38/00-38/58, A61K9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 7-507053, A (リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド) 3. 8月. 1995 (03. 08. 95) 特に請求の範囲、第6頁左上欄~右上欄 & WO, 93/15608, A & EP, 671879, A & US, 5667968, A	1-20 21-29
X Y	J P, 7-506005, A (リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド) 6. 7月. 1995 (06. 07. 95) 特に第6頁左下欄~右下欄、第4頁左下欄~右下欄 & WO, 94/9134, A & US, 5349056, A & EP, 666912, A	1-3, 5-20 4, 21-29
X Y	J P, 7-509600, A (リジェネロン ファーマシューティカルズ, インコーポレーテッド) 26. 10月. 1995 (26. 10. 95) 特に請求の範囲	1-4 5-29

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 11. 97

国際調査報告の発送日

02.12.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& WO, 93/25684, A & EP, 644937, A & AU, 9345359, A	
X Y	Development, Vol. 122, No. 5 (1996年5月) P. 142 7-1438	1, 2, 22 3-21, 23-29
X Y	WO, 96/6859, A (Children's Medical Center Corporation, USA) 7. 3月. 1996 (07. 03. 96) 特に第 29頁~第31頁 & EP, 777686, A & AU, 9535393, A	1, 2, 22 3-21, 23- 29
X Y	WO, 95/26363, A (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT z ur Foerderung der Wissenschaften) 5. 10月. 1995 (05. 10. 95) & EP, 753013, A	1-3, 22 4-21, 23- 29
Y	JP, 62-103028, A (ボーシュ アンド ローム インコーポレイテッド ) 13. 5月. 1987 (13. 05. 87) 特許請求の範囲第24項 & EP, 219207, A & CA, 1295941, A	21, 29
Y	JP, 4-364855, A (アイオブテックス リサーチ インコーポレーテッド ) 17. 12月. 1992 (17. 12. 92) & EP, 443809, A & CA, 2036606, A	21, 29
Y	JP, 7-500267, A (アドバンスト コーニアル システムズ インコーポ レイテッド) 12. 1月. 1995 (12. 01. 95) 特に請求の範囲 & WO, 93/7840, A & US, 5270051, A & EP, 608341, A	21, 29
P	WO, 97/19695, A (Amgen Inc.) 5. 6月. 1997 (05. 06. 97) & US, 5641749, A & AU, 9711631, A	1-2, 5-20 , 22-28
P	WO, 97/19694, A (Amgen Inc.) 5. 6月. 1997 (05. 06. 97) 特に第6頁~第7頁 & US, 5641750, A & AU, 9710592, A	1-3, 4-20 , 22
P	WO, 97/34586, A (Cytotherapeutics Inc.) 25 . 9月. 1997 (25. 09. 97) ファミリーなし	1, 2, 21, 2 9
Y	JP, 57-203440, A (日本コンタクトレンズ製造株式会社) 13. 12月 . 1982 (13. 12. 82) ファミリーなし	21, 29
X Y	Drug Development Research, Vol. 22 (1991 ) P. 1-23	1-3, 23-28 4-22, 29

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 30-37 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

請求の範囲30~37は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。